

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2003 年 7 月 31 日 (31.07.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/061719 A1

- (51) 国際特許分類: A61L 15/58,
A61K 9/70, C09J 7/00, C08J 3/24, 7/00
- (21) 国際出願番号: PCT/JP03/00648
- (22) 国際出願日: 2003 年 1 月 24 日 (24.01.2003)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2002-16796 2002 年 1 月 25 日 (25.01.2002) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 久光製薬株式会社 (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.) [JP/JP]; 〒841-0017 佐賀県 鳥栖市 田代大官町 4 0 8 番地 Saga (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 安河内 崇 (YASUKOCHI, Takashi) [JP/JP]; 〒305-0856 茨城県 つくば市 観音台 1 丁目 2 5 番 1 1 号 久光製薬株式会社 筑波研究所内 Ibaraki (JP). 山口 登志郎 (YAMAGUCHI, Toshiro) [JP/JP]; 〒305-0856 茨城県 つくば市 観音台 1 丁目 2 5 番 1 1 号 久光製薬株式会社 筑波研究所内 Ibaraki (JP). 立石 哲郎 (TATEISHI, Tetsuro) [JP/JP]; 〒305-0856 茨城県 つくば市 観音台 1 丁目 2 5 番 1 1 号 久光製薬株式会社 筑波研究所内 Ibaraki (JP). 肥後 成人 (HIGO, Naruhito) [JP/JP]; 〒305-0856 茨城県 つくば市 観音台 1 丁目 2 5 番 1 1 号 久光製薬株式会社 筑波研究所内 Ibaraki (JP).
- (74) 代理人: 葛和 清司 (KUZUWA, Kiyoshi); 〒160-0003 東京都 新宿区 本塩町 1 9 番地 A O I ビル 葛和国際特許事務所 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[続葉有]

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCTION OF PRESSURE-SENSITIVE ADHESIVE MOLDINGS COMPRISING CROSSLINKED POLYMERS AS THE MAIN COMPONENT

(54) 発明の名称: 架橋ポリマーを主成分とする粘着性成形体の製造方法

(57) Abstract: The invention provides a process for production of pressure-sensitive adhesive moldings which enables proper molding of a tacky polymer through proper control of the rate of crosslinking thereof, specifically, a process for production of pressure-sensitive adhesive moldings which comprises mixing a polymer bearing hydroxyl or carboxyl groups with one or more crosslinking agents selected from the group consisting of metal alcoholates and boron compounds in the presence of a lower alcohol and then subjecting the obtained mixture to molding either accompanied with or followed by thermal crosslinking.

(57) 要約:

架橋反応速度を適切に制御し、粘着性ポリマーの成形を適切に行なうことが可能な粘着性成形体の製造方法を提供するため、本発明は、水酸基またはカルボキシル基を有するポリマーと、金属アルコラートおよび含ホウ素化合物からなる群から選択される 1 または 2 以上の架橋剤とを低級アルコールの存在下で混合した後、成形し、成形と同時に、または成形の後に、加熱架橋してなる粘着性成形体の製造方法に関する。



添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明 細 書

架橋ポリマーを主成分とする粘着性成形体の製造方法

技術分野

本発明は架橋ポリマーを主成分とする粘着性成形体およびマトリックス製剤の製造方法に関する。

背景技術

貼付剤を構成する粘着剤層は、通常、薬物を含むポリマーを主成分とする混合物からなるが、この混合物の粘着性や凝集性を向上させる手段として製剤化の過程で適当な架橋剤を加えて架橋ポリマーを形成し、粘着層をゲル化させる手法が各種行われてきた。こういった粘着剤としては、あらかじめ架橋させたポリマーに薬物等と混合する手法によって得られるものもあるが、粘着層中に十分量の薬物を含有させることや、成形上の問題から、製剤化の過程で、薬物を含む、ポリマーを主成分とする混合物中に適当な架橋剤を加えてゲル化させる方法が広く採られている。

とくに、貼付製剤に用いられる薬物の多くは親油性であるため、粘着層を構成するポリマーには実質的に水を含まない親油性アクリル系ポリマー等が各種用いられている。こういった非水系の貼付製剤においては、とくに近年、薬物の皮膚透過性を向上させるための成分として適当な液状物質がしばしば含有されるが、そのために粘着層の粘着性、凝集性は低下するので、ポリマーの架橋はより重要な課題となる。

ポリマーの架橋は、一般にポリマー中の架橋官能基と適当な架橋剤との反応によって行われる。上記のように薬物を混合した後に架橋を行う場合、薬物の安定性に影響を与えないように短時間かつ穏やかな条件で反応を進行させる必要があるが、このような場合しばしば、室温下での粘着性成形体の成形途中にも、その成形を妨げるのに十分な速度で架橋反応が進行し、結果として、架橋が不均一なポリマーを生成したり、成形途中で流動性を失って、成形すること自体が不可能となるという問題がある。

従って、本発明の課題は、従来の問題点を解決し、架橋ポリマーでありながら成形を適切に行なうことが可能な粘着性成形体の製造方法を提供することにある。

発明の開示

本発明者らは上記課題を解決するために鋭意研究を重ねる中で、粘着性成形体の製造過程でメタノール、エタノールなどの低級アルコールに、架橋剤を溶解して用いると、架橋速度を適宜制御することができ、所望の形状に成形してから、アルコールを乾燥除去することによって架橋反応を行うことが可能であることを見出し、さらに研究を進めた結果、本発明を完成させるに至った。

即ち、本発明は、水酸基またはカルボキシル基を有するポリマーと、金属アルコールおよび含ホウ素化合物からなる群から選択される1または2以上の架橋剤とを低級アルコールの存在下で混合した後、成形し、成形と同時に、または成形の後に、加熱架橋してなる粘着性成形体の製造方法に関する。

さらに本発明は、水酸基またはカルボキシル基を有するポリマーと、金属アルコールおよび含ホウ素化合物からなる群から選択される1または2以上の架橋剤とを低級アルコールの存在下で混合した後、これをフィルム上に伸展して成形し、次いで加熱架橋し、それと同時に、またはその後に支持体を積層してなるマトリックス製剤の製造方法に関する。

また本発明は、架橋剤が、予め低級アルコールに溶解されている、前記の製造方法に関する。

さらに本発明は、ポリマーが、予め低級アルコールに溶解されている、前記の製造方法に関する。

また本発明は、架橋官能基が水酸基であり、架橋剤がホウ酸である、前記の製造方法に関する。

さらに本発明は、ポリマーが、アクリル系ポリマーまたはメタクリル系ポリマーである、前記の製造方法に関する。

また本発明は、前記の方法によって製造されたマトリックス製剤に関する。

さらに本発明は、粘着性成形体が、実質的に水を含まない、前記のマトリックス製剤に関する。

本発明によれば、低級アルコールが架橋反応を阻害することにより、シート状などの所望の形状への成形時における架橋反応を実質的に抑制し、その後、低級アルコールの除去に伴い、速やかに架橋反応が進行する。また、低沸点の低級アルコールを用いるために薬物が分解しない程度の穏和な加熱条件で架橋を進行させることができ、また本発明はポリマー混合物や架橋剤溶液の溶媒として水を使う必要がないので、貼付剤の膏体として好適な実質的に水を含まない粘着性成形体にも適している。

なお、本明細書において、「実質的に水を含まない」とは、粘着性成形体の製造において水を使わないか、または製造された粘着性成形体が水を含まないことを意味する。

発明を実施するための形態

本発明で用いられるポリマーの架橋モノマー単位としては、アクリル系またはメタクリル系モノマーなどの親油性モノマーであって、単位中に架橋官能基として少なくとも1つの水酸基またはカルボキシル基を有していれば、とくに限定されない。

具体的には、アクリル酸2-ヒドロキシエチル、アクリル酸3-ヒドロキシプロピル、アクリル酸4-ヒドロキシブチルなどの水酸基を有するアクリルエステル系モノマー、メタクリル酸2-ヒドロキシエチル、メタクリル酸3-ヒドロキシプロピル、メタクリル酸4-ヒドロキシブチルなどの水酸基を有するメタクリルエステル系モノマー、ビニルアルコール、アリルアルコール、3-ブテン-1-オール、3-ブテン-2-オール、アクリル酸、メタクリル酸、イタコン酸、マレイン酸等が挙げられる。

とくに、反応性が低いこと、残留する官能基による発赤、浮腫等の皮膚刺激等は一般に少なく、長時間皮膚に貼り付けておく必要のある貼付型製剤への適用に適しているとの観点から、水酸基を有するアクリル系モノマーおよび水酸基を有するメタクリル系モノマーが好ましく、とりわけアクリル酸2-ヒドロキシエチルが好ましい。

これらの水酸基含有モノマーおよび／またはカルボキシル基含有モノマーは、単独もしくは2種類以上で使用する事ができる。

本発明におけるポリマー中、アクリル系モノマーまたはメタクリル系モノマーが主成分であることが好ましく、アクリル系モノマーまたはメタクリル系モノマーがポリマーに対して、30重量%以上、好ましくは30～90重量%、とくに好ましくは50～90重量%含まれる。

本発明におけるポリマーは、水酸基またはカルボキシル基が含まれればとくに限定されず、単一のモノマーの重合体または共重合体のいずれでもよいが、とくに共重合体が好ましい。具体的にはアクリル酸2-ヒドロキシエチル、アクリル酸2-エチルヘキシル、N-ビニル-2-ピロリドン共重合体等が挙げられる。

ポリマーが共重合体である場合の架橋部位以外のモノマー単位はとくに限定されないが、具体的にはアクリル酸、アクリロニトリル、あるいはアクリル酸およびメタクリル酸のメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシルドデシル、トリデシル等の直鎖アルキルエステルや2-エチルヘキシル等の分岐アルキルエステル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチル等の置換アルキル基等の置換アルキルエステル、酢酸ビニル、ビニルピロリドン、N-ビニル-2-ピロリドン、アリルアミン、スチレン、反応性ポリマー（マクロモノマー）、プロピオン酸ビニル、メチルビニルピロリドン、ビニルピリジン、ビニルピペリドン、ビニルピペラジン、ビニルピラジン、ビニルピロールビニルイミダゾール、ビニルカプロラクタム、ビニルオキサゾール、ビニルモルホリン、2-エチルヘキシルアクリレート、メトキシエチルアクリレート等が挙げられる。とくに好ましくは2-エチルヘキシルアクリレート、ビニルピロリドンが挙げられる。これらのモノマーは単独で用いても、2種類以上併用してもよい。

本発明における架橋剤としては、含ホウ素化合物および金属アルコラートのいずれでも用いることができるが、安全性および薬物の安定性の観点から含ホウ素化合物が好ましい。含ホウ素化合物としては、ホウ素が+3価であるホウ酸及びその誘導体が挙げられる。ホウ酸誘導体としては、ホウ酸塩、ホウ酸エステルが挙げられる。ホウ酸塩としては、ホウ素が+3価であれば、縮合数に限定されない、化学的に許容される無機および有機塩が挙げられる。具体的には、四ホウ酸ナトリウム、ホウ酸アンモニウムが挙げられる。ホウ酸エステル

としてはホウ酸メチル、ホウ酸エチル、ホウ酸プロピル、ホウ酸ブチルなどが挙げられる。とくにホウ酸が好ましい。また、これらの化合物は無水物でも水和物でもよいが、無水物がより好ましい。

これらの架橋剤としての含ホウ素化合物は、粘着性成形体、および製剤の物性、皮膚への刺激性を考慮すると、粘着性成形体の組成全体の重量に基づいて、0.01～20重量%であることが好ましく、さらに好ましくは0.1～10重量%、とくに好ましくは0.1%～5重量%で配合されることができる。

本発明における架橋剤の金属アルコラートとしては、チタン誘導体(チタニウムエトキシド、チタニウムブトキシド、チタニウムメトキシド、チタニウムプロポキシド、チタニウムイソプロポキシド等)；アルミニウム誘導体(アルミニウムアルコラート(アルミニウムイソプロポキシド、アルミニウムエトキシド、アルミニウムブトキシド、アルミニウム-sec-ブトキシド、アルミニウム-tert-ブトキシド等)などが挙げられる。

これらの架橋剤としての金属アルコラートは、粘着性成形体、および製剤の物性、皮膚への刺激性を考慮すると、粘着性成形体の組成全体の重量に基づいて、0.1～10重量%であることが望ましく、さらに好ましくは0.1～5重量%、とくに好ましくは0.1～3重量%で配合されることができる。

本発明に用いられる低級アルコールは、炭素数1～5のアルコールであり、含ホウ素化合物を溶解することができれば、1価、2価および3価のいずれのアルコールであっても用いることができる。具体的にはメタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール等が挙げられ、とくにメタノール、エタノールが好ましい。これらは架橋剤溶液の溶媒あるいはポリマー溶液の溶媒として用いられるが、単独でも、2種類以上で用いても良く、またポリマーの架橋効率を考慮に入れて、これらのアルコールと混和する他の溶媒と組み合わせて用いてもよい。

本発明により粘着性成形体を製造する場合、ポリマーと架橋剤との混合は、架橋剤を予め低級アルコールを含む溶媒に溶解し、該架橋剤が溶解した溶液を、ポリマーを含む混合物に添加するか、低級アルコールとポリマーとを含む溶液に、架橋剤を添加するなどして行なう。次に、上記のようにして得られたポリ

マーと架橋剤との混合物を、例えばシート状、テープ状、棒状など任意の形状に成形し、所望の形状に成形した後に、加熱・架橋する。なお、加熱架橋は、型枠を熱しておいて、その型枠に混合物に流し込む場合のように、成形と同時であってもよい。

なお、本発明の粘着性成形体は、製造において水を使わなくてよく、また水を使っても加熱により水を含まないものとすることができ、実質的に水を含まなくすることができる。

本発明の粘着性成形体は、とくに用途を限定されず、用途に合わせて任意の形状に成形することが可能であるが、典型的には、医療用貼付製剤、絆創膏、包装用粘着テープ、マスキングテープ・シート、絶縁テープなどが挙げられる。

本発明の製造方法を貼付剤用のマトリックス製剤の製造例で説明すると、次のとおりである。

ポリマーの製造は、常法に従い、水酸基またはカルボキシル基を有する非水系モノマーおよび／または上述のそれ以外の各種モノマーを適当に配合し重合することによって行なう。また、Duro - TAK（ナショナルスターチアンドケミカル社製）、PE-300（日本カーバイド社製）及びGELBA（モンサント社製）など市販されているものを原料として用いてもよい。

ポリマーおよび架橋剤が、低級アルコールの存在下で混合されるように、予めポリマーと低級アルコールとを混合するか、予め架橋剤と低級アルコールとを混合する。得られた混合物に、さらに薬物を混合してもよく、薬物の混合は成形前、より好ましくは架橋剤を加える前に行われることが好ましい。

得られた混合物を、例えばシリコン処理されたフィルム上で伸展して、シート状に成形する。

次いで、シート状に伸展して成形した混合物を、加熱することによって架橋反応を進行させる。加熱は、通常、60℃～150℃で15分～1時間程度行なわれる。加熱温度が高すぎたり、加熱時間が長いと、薬物が分解・変性するといった虞がある。また、加熱温度が低すぎたり、加熱時間が短すぎると、低級アルコールが残存して架橋反応が十分に進行しないなどの虞がある。

加熱架橋により得られた粘着性成形体に粘着層を支持する支持体層を被覆し

マトリックス製剤とすることができる。

本発明のマトリックス製剤の粘着層において使用される薬物としては、経皮的に生体膜を透過しうるものであればとくに限定されない。本発明で使用される薬物としては、全身麻酔剤、睡眠・鎮痛剤、解熱消炎鎮痛剤、ステロイド系抗炎症剤、興奮・覚醒剤、鎮暈剤、精神神経用剤、局所麻酔剤、骨格筋弛緩剤、自立神経用剤、鎮痙剤、抗パーキンソン病、抗ヒスタミン剤、強心剤、不整脈用剤、利尿剤、血圧降下剤、血管収縮剤、血管拡張剤、動脈硬化用剤、呼吸促進剤、呼吸促進剤、鎮咳去痰剤、消化性潰瘍治療剤、利胆剤、ホルモン剤、泌尿生殖器及び肛門用剤、寄生性皮膚疾患用剤、皮膚軟化剤、ビタミン剤、無機質製剤、止血剤、血液凝固阻止剤、肝臓疾患用剤、習慣性中毒用剤、痛風治療剤、糖尿病用剤、抗悪性腫瘍剤、放射線医薬品、漢方製剤、抗生物質、化学療法剤、駆虫剤・抗原虫剤、麻薬などが挙げられる。

解熱消炎鎮痛剤としては、アセトアミノフェノン、フェナセチン、メフェナム酸、ジクロフェナック、フルフェナム酸、アスピリン、サリチル酸、アミノピリン、アルクロフェナック、イブプロフェン、ナプロキセン、フルルビプロフェン、ケトプロフェン、アンフェナックナトリウム、メビリゾール、インドメタシン、ペンタゾシン、ピロキシカム等；ステロイド系抗炎症剤としては、ヒドロコルチゾン、トリアムシノロン、デキサメタゾン、ベタメタゾン、プレドニゾン等が、それぞれ挙げられる。

血管拡張剤としては、ジルチアゼム、ペンタエリスリトール、イソソルビド、トラピジル、ニコランジル、ニトログリセリン、プレニラミン、モルシドミン、アミド、トラゾリン等；不整脈用剤としては、プロカインアミド、リドカイン、プロプラノロール、アルプレノロール、アテノロール、ナドロール、メトプロロール、アジマリン、ジソピラミド、メキシチレン等；血圧降下剤としては、エカラジン、インダパミド、クロニジン、ブニトロロール、ラベタロール、カプトプリル、グアナベンズ、メブタメート、ベタニジン等が、それぞれ挙げられる。

鎮咳去痰剤としては、カルベタペンタン、クロベラスチン、オキセラジン、クロブチノール、クロフェダノール、ノスカピン、エフェドリン、イソプロテ

レノール、クロルプレナリン、メトキシフェナミン、プロカテロール、ツロブテロール、クレンブテロール、ケトチフェン等；抗悪性腫瘍剤としては、シクロフォスファミド、フルオロウラシル、デガフル、マイトマイシンC、プロカルバジン、ドキシフルリジン、ラニムスチン等；局所麻酔剤としては、アミノ安息香酸エチル、テトラカイン、プロカイン、ジブカイン、オキシブプロカイン、アンブロキソール、プロピトカイン等が、それぞれ挙げられる。

ホルモン剤としては、プロピルチオウラシル、チアマゾール、酢酸メテノロン、エストラジオール、酢酸ノルエチステロン、エストリオール、プロゲステロン等；抗ヒスタミン剤としては、ジフェノンヒドラミン、クロルフェニラミン、プロメタジン、シプロヘプタジン、ジフェニルピラリン等；血液凝固促進剤としては、ワルファリンカリウム、チクロピジン等；鎮痙剤としては、臭化メチルアトロピン、スコポラミン等；全身麻酔剤としては、チオペンタールナトリウム、ペントバルビタールナトリウム等；催眠・鎮痛剤としては、プロムワレリル尿素、アモバルビタール、フェノバルビタール等；抗癲癇剤としてはフェニトイン等；興奮剤・覚醒剤としてはメタンフェタミン等が、それぞれ挙げられる。

鎮暈剤としては、ジフェニドール、ベタヒスチン等；精神神経用剤としては、クロルプロマジン、チオリダジン、メプロバメート、イミプラミン、クロルジアゼポキシド、ジアゼパム等；骨格筋弛緩剤としては、スキサメトニウム、エベリゾン等；自律神経用剤としては、臭化ネオスチグミン、塩化ベタネコール等；抗パーキンソン剤としてはベルゴリド、アマンタジン等；利尿剤としては、ヒドロフルメチアジド、イソソルビド、フロセミド等；血管収縮剤としてはフェニレフリン等；呼吸促進剤としては、ロベリン、ジモルホラミン、ナロキソン等；消化性潰瘍治療剤としては、臭化グリコピロニウム、プログルミド、セトラキサート、シメチジン、スピゾフロンの等が、それぞれ挙げられる。

利胆剤としては、ウルソデスオキシコール酸、オサルミド等；泌尿生殖器及び肛門用剤としては、ヘキサミン、スパルティン、ジノプロスト、リトドリン等；寄生性皮膚疾患用剤としては、サリチル酸、シクロピロクスオラミン、クロコナゾール等；皮膚軟化剤としては尿素等；ビタミン剤としては、カルシト

リオール、チアミン、リン酸リボフラビンナトリウム、ピリドキシン、ニコチン酸アミド、パンテノール、アスコルビン酸等；止血剤としてはエタンシラート等が、それぞれ挙げられる。

肝臓疾患用剤としてはチオプロニン等；習慣性中毒用剤としてはシアナミド等；痛風治療剤としては、コルヒチン、プロベネシド、スルフィンピラゾン等；糖尿病用剤としては、トルブタミド、クロルプロパミド、グリミジンナトリウム、グリブゾール、ブホルミン、インスリン等；抗生物質としては、ベンジルペニシリン、プロピシリン、クロキサシリン、アンピシリン、バカンピシリン、カルペニシリン、セファロリジン、セフォキシチン、エリスロマイシン、クロラムフェニコール、テトラサイクリン、硫酸カナマイシン、サイクロセリン等；化学療法剤としては、イソニアシド、ピラジナミド、エチオナミド等；麻薬としては、モルヒネ、リン酸コデイン、コカイン、フェンタニル、ヘチジン等が、それぞれ挙げられる。

なお、これらの薬物は単独で用いても2種類以上併用してもよく、無機塩あるいは有機塩のいずれの形態の薬物も当然含まれる。また、薬物は貼付製剤の十分な透過量および発赤等の皮膚への刺激性等を考慮して、粘着層の組成全体の重量に基づいて、0.1～30重量%の量で配合されることができる。

本発明の貼付製剤の粘着層には吸収促進剤を含有させてもよく、使用される吸収促進剤としては、従来皮膚への吸収促進効果が認められている化合物のいずれでもよく、例えば炭素数6～20の脂肪酸、脂肪アルコール、脂肪酸エステル、またはエーテル類、芳香族系有機酸、芳香族系アルコール、芳香族系有機酸エステル、またはエーテル（以上は飽和不飽和のいずれでもよく、また、環状、直鎖状、分枝状のいずれでもよい）、さらに、乳酸エステル類、酢酸エステル類、モノテルペン系化合物、エイゾン（Azone）、エイゾン誘導体、グリセロール脂肪酸エステル類、ソルビタン脂肪酸エステル類（Span系）、ポリソルベート系（Tween系）、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油系（HCO系）、糖脂肪酸エステル類等が挙げられる。

具体的にはカプリル酸、カプリン酸、カプロン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、ラ

ウリルアルコール、ミリスチルアルコール、オレイルアルコール、セチルアルコール、ラウリンサンメチル、ミリスチン酸イソプロピル、ミリスチン酸ミリスチル、ミリスチン酸オクチルドデシル、パルミチン酸セチル、サリチル酸、サリチル酸メチル、サリチル酸エチレングリコール、ケイ皮酸、ケイ皮酸メチル、クレゾール、乳酸セチル、乳酸エチル、乳酸プロピル、ゲラニオール、チモール、オイゲノール、テルピネオール、1-メントール、ボルネオロール、d-リモネン、イソオイゲノール、イソボルネオール、ネロール、d-1-カンフル、グリセリルモノラウレート、ショ糖モノラウレート、ポリソルベート20、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ポリエチレングリコールモノラウレート、ポリエチレングリコールモノステアレート、HCO-60、1-[2-(デシルチオ)エチル]アザシクロペンタン-2-オン（以下、「ピロチオデカン」と略記する）が好ましく、とくにラウリルアルコール、1-メントール、プロピレングリコール、ピロチオデカン、ジプロピレングリコール、ミリスチン酸イソプロピルが好ましい。

このような吸収促進剤は貼付製剤としての十分な透過性および発赤、浮腫等の皮膚への刺激性等を考慮して、粘着層の組成全体の重量に基づいて、0.01～60重量%であることが望ましく、さらに好ましくは0.1～40重量%、とくに好ましくは0.1%～20重量%の量で配合されることができる。

また、必要に応じて、抗酸化剤、防腐剤、紫外線吸収剤、結晶化防止剤を用いることができ、抗酸化剤としてはトコフェロールおよびこれらのエステル誘導体、アスコルビン酸、アスコルビン酸ステアリン酸エステル、ノルジヒドログアヤレチン酸、ジブチルヒドロキシトルエン（BHT）、ブチルヒドロキシアニソール等が好ましい。防腐剤としては、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチル等が望ましい。紫外線吸収剤としては紫外線吸収剤としては、p-アミノ安息香酸誘導体、アントラニル酸誘導体、サリチル酸誘導体、クマリン誘導体、アミノ酸系化合物、イミダゾリン誘導体、ピリミジン誘導体、ジオキサン誘導体などが望ましい。結晶化防止剤としてはポリビニルピロリドン等が望ましい。このような抗酸化剤、防腐剤、紫外線吸収剤、結晶化防止剤は合計で貼付製剤の粘着層の組成全体の重量に基

づいて、好ましくは15重量%以下、さらに好ましくは10重量%以下の量で配合されることができる。

このような粘着層を有するマトリックス製剤はいずれの方法によっても製造することができる。例えば、薬物を含む基剤組成を熱融解させ、離型紙または支持体に塗工後、支持体又は離白紙と張り合わせて本剤を得る。また、薬物を含む基剤成分をトルエン、ヘキサン、酢酸エチル等の溶媒に溶解させ、離白紙または支持体上に伸展して溶剤を乾燥除去後、支持体あるいは離白紙と張り合わせて本剤を得る。また、本発明のマトリックス製剤は粘着性成形体からなる粘着層が含ホウ素化合物と薬物を含む上記のような組成であれば、その他の構成や各構成成分の素材はいずれの種類のものであってよい。

例えば、本発明のマトリックス製剤は上記粘着層の他、それを支持する支持体層および粘着層上に設けられる離白紙層からなることができるが、支持体層は伸縮性または非伸縮性の支持体を用いることができる。例えば、布、不織布、ポリウレタン、ポリエステル、ポリ酢酸ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート、アルミニウムシート、又はそれらの複合素材から選択される。

以下、本発明の実施例を示して、本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではなく、本発明の技術思想を逸脱しない範囲での種々の変更が可能である。なお、実施例において、「%」は全て重量%を意味するものとする。

実施例 1

Duro-TAK (No.387-2287)	4.45 g (固形分)	89 %
酢酸エチル溶液 (固形分濃度 : 50%)		
ミリスチン酸イソプロピル	0.5 g	10 %
ホウ酸 [メタノール溶液 (30mg/mL)]	0.05 g	1 %
全量	5.0 g	100 %

上記組成物中、アクリル系ポリマーである Duro-TAK (No. 387-2287、ナショナルスターチアンドケミカル社製) およびミリスチン酸イソプロピルを混合して酢酸エチル 2 mL を加えて 1 時間攪拌した後にホウ酸・メタノール溶液を加えて 5 分間攪拌し、粘着層溶液を調製した。これを厚さ 80 μ m のポリエチレンテレフタレート (PET) フィルム (剥離フィルム) のシリコーン処理面に伸展し、100°C で 15 分間熱架橋させ、80 μ m の粘着層を得た。さらに支持体として厚さ 30 μ m のサンドマット処理 PET フィルムをサンドマット処理面が粘着層に接するように積層して本発明のマトリックス製剤を得た。このようにして得られた製剤を 65°C で 48 時間保管した後に粘着力をプローブタックテスターによって測定したところ、102 gF と良好であり、かつ 25 ϕ に裁断した試験片を上腕部に貼付し、2 時間後剥離したところ、皮膚への粘着剤のこりは認められなかった。この結果から本発明の粘着剤を用いて得られた製剤が適度な粘着と凝集力を有する、貼付剤としての性能を有していることが判る。

実施例 2

Duro-TAK (No.387-2287)	2.9 g (固形分)	58%
エストラジオール	0.2 g	4%
酢酸ノルエチステロン	0.35 g	7%
ミリスチン酸イソプロピル	0.5 g	10%
ポリビニルピロリドン	1.0 g	20%
ホウ酸 [メタノール溶液 (30mg/mL)]	0.05 g	1%
全量	5.0 g	100%

上記組成物中、エストラジオール、酢酸ノルエチステロン、ミリスチン酸イソプロピル、ポリビニルピロリドンを混合し、エタノールを 2 mL 加えて 2 時間攪拌後、Duro-TAK および酢酸エチル 1 mL を加えて溶解させ、さらに 3 時間均一な溶液となるまで攪拌した。これにホウ酸・メタノール溶液を加えて 5

分間攪拌し、粘着層溶液を調製した。これを実施例 1 と同様の方法で伸展し、支持体層を積層して本発明のマトリックス製剤を得た。このようにして得られた製剤を 65℃で 48 時間保管した後に製剤の粘着力をプローブタックテスターによって測定したところ、267 gF と良好であり、かつ 25φに裁断した試験片を上腕部に貼付し、30 分後剥離したところ、皮膚への粘着剤のこりは認められなかった。また、本製剤中の薬物濃度は仕込み濃度に対してエストラジオール、酢酸ノルエチステロンに関してそれぞれ実測で 100.7%、100.4% となり、架橋反応時における薬物の分解は実質的に認められなかった。さらに本製剤の 40℃における安定性を調べたところ、1ヶ月の経変で、初期濃度に比してエストラジオール、酢酸ノルエチステロンに関してそれぞれ 99.8%、100.4% と良好な数値を与えた。

比較例 1

Duro-TAK (No.387-2287)	4.45 g (固形分)	89%
ミリスチン酸イソプロピル	0.5g	10%
ホウ酸 [THF 溶液 (5mg/mL)]	0.05 g	1%
全量	5.0 g	100%

上記組成物中、Duro-TAK およびミリスチン酸イソプロピルを混合して 1 時間攪拌した後、ホウ酸・THF 溶液を加えたところ、混合物の粘性が著しく増大して、シート状への成形が不可能であった。

比較例 2

Duro-TAK (No.387-2287)	2.9 g (固形分)	58%
エストラジオール	0.2 g	4%
酢酸ノルエチステロン	0.35 g	7%
ミリスチン酸イソプロピル	0.5 g	10%
ポリビニルピロリドン	1.0 g	20%
ホウ酸 [THF 溶液 (5mg/mL)]	0.05 g	1%
全量	5.0 g	100%

上記組成物中、エストラジオール、酢酸ノルエチステロン、ミリスチン酸イソプロピル、ポリビニルピロリドンを混合し、THF を 2 mL 加えて 2 時間攪拌後、Duro-TAK および酢酸エチル 1 mL を加えて溶解させ、さらに 3 時間攪拌した。これにホウ酸・THF 溶液を加えたところ、混合物の粘性が著しく増大して、シート状への成形が不可能であった。

<接着力試験>

接着力の測定は次のとおり行った。

測定方法：各貼付剤を縦横それぞれ 1 cm の試験片に裁断した後に理学工業製プロブタックテスター (No. 1 2 1 6 S) を用いて以下の条件でタック値を測定した。

プローブ：ペークライト

接着時間：1 秒

引き下げ速度：1 mm/sec

圧着加重：200 g

<薬物含量試験>

薬物含量の測定は次のとおり行った。

測定方法：各貼付製剤を ϕ 25 の試験片に裁断した後に離型紙をはがして粘着層と支持体の重量の和を測定し、これを 50 mL 遠沈管に入れて 40 mL のアセトニトリル溶液および内部標準物質として 10 mL の 0.05% ベンゾフェノ

ンアセトニトリル溶液を加えて、60分間超音波抽出した。抽出液の0.1 mLをとってメンブレンフィルタで濾過した後に0.9 mLのアセトニトリルで希釈して高速液体クロマトグラフ装置を用い、エストラジオール、酢酸ノルエチステロン、および内部標準物質の面積比により各製剤中の薬物含量を算出した。薬物抽出後の製剤を取り出し、支持体より粘着層を除去して乾燥し、支持体の重量を測定し、粘着層の重量を測定して、この重量および各薬物の含量より薬物濃度を計算した。

産業上の利用の可能性

本発明によれば、粘着性と凝集性を満足する貼付製剤等における粘着層を任意の形状に成形することができ、薬物の透過性、薬物安定性などの物性にもきわめて優れている貼付製剤を製造することが可能である。

請 求 の 範 囲

1. 水酸基またはカルボキシル基を有するポリマーと、金属アルコラートおよび含ホウ素化合物からなる群から選択される 1 または 2 以上の架橋剤とを低級アルコールの存在下で混合した後、成形し、成形と同時に、または成形の後に、加熱架橋してなる粘着性成形体の製造方法。
2. 水酸基またはカルボキシル基を有するポリマーと、金属アルコラートおよび含ホウ素化合物からなる群から選択される 1 または 2 以上の架橋剤とを低級アルコールの存在下で混合した後、これをフィルム上に伸展して成形し、次いで加熱架橋し、それと同時に、またはその後に、支持体を積層してなるマトリックス製剤の製造方法。
3. 架橋剤が、予め低級アルコールに溶解されている、請求項 1 または 2 に記載の製造方法。
4. ポリマーが、予め低級アルコールに溶解されている、請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載の製造方法。
5. 架橋官能基が水酸基であり、架橋剤がホウ酸である、請求項 1 ～ 4 のいずれかに記載の製造方法。
6. ポリマーが、アクリル系ポリマーまたはメタクリル系ポリマーである、請求項 1 ～ 5 のいずれかに記載の製造方法。
7. 請求項 2 ～ 6 のいずれかに記載の方法によって製造されたマトリックス製剤。
8. 粘着性成形体が、実質的に水を含まない、請求項 7 に記載のマトリックス製剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/00648

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61L15/58, A61K9/70, C09J7/00, C08J3/24, C08J7/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61L15/58, A61K9/70, C09J7/00, C08J3/24, C08J7/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	JP 2002-241732 A (Nippon Shokubai Co., Ltd.), 28 August, 2002 (28.08.02), Claims; Par. No. [0010] (Family: none)	1-8
A	JP 62-111918 A (Nitto Electric Industrial Co., Ltd.), 22 May, 1987 (22.05.87), Claims (Family: none)	1-8
A	JP 63-150222 A (Nippon Jun'yaku Kabushiki Kaisha), 22 June, 1988 (22.06.88), Claims (Family: none)	1-8



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
21 April, 2003 (21.04.03)

Date of mailing of the international search report
06 May, 2003 (06.05.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61L15/58, A61K9/70, C09J7/00, C08J3/24, C08J7/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61L15/58, A61K9/70, C09J7/00, C08J3/24, C08J7/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PA	JP 2002-241732 A (株式会社日本触媒) 2002. 08. 28 特許請求の範囲、段落0010 (ファミリーなし)	1-8
A	JP 62-111918 A (日東電気工業株式会社) 1987. 05. 22 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-8

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

21. 04. 03

国際調査報告の発送日

06.05.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
郵便番号100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

原田 隆興



4C

9167

電話番号 03-3581-1101 内線 3450

C (続き) . 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 63-150222 A (日本純薬株式会社) 1988.06.22 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-8